

原 著 化学放射線同時併用療法後の唾液腺機能の検討

昭和大学藤が丘病院耳鼻咽喉科

池田賢一郎 嶋根 俊和 卯 月 彩

杉 本 茜 森 智 昭 秋山 理央

五味 潤 寛 小 林 斉 三 邊 武幸

要約：頭頸部癌に対し、化学放射線同時併用療法（以下 CCRT）が広く行われるようになってきている。機能・器官・形態の温存の面から、手術的治療よりも患者の QOL を保つことが出来ると考えられているが、最近では治療後の合併症で日常生活に支障をきたし、必ずしも手術療法より患者の QOL が保たれているとはいえない面もある。これまでにわれわれは、CCRT による治療を受けた患者に治療後の合併症についてアンケート調査を行い、治療後の口渇が患者の QOL を著しく低下させていることを報告している。今回対象を両側の大唾液腺への照射量が 36 Gy の CCRT を行った 20 例（以下 36 Gy 群）と、放射線単独（以下 RT 単独）治療を行った照射量が 40 Gy の 15 例とした。ガムテストを行った結果、36 Gy 群では、平均 11.2 ml、RT 単独群では、平均 6.0 ml であった。検定の結果、36 Gy 群と RT 単独群では唾液分泌量に有意差があるとはいえなかった。今回の検討では、放射線療法に化学療法を追加し同時に治療を行っても、治療後の唾液腺機能に影響を及ぼさない可能性が考えられた。

キーワード：化学放射線同時併用療法、唾液腺機能、頭頸部癌

近年頭頸部癌に対し、CCRT が広く行われるようになってきている。機能・器官・形態の温存の面から、手術的治療よりも患者の QOL を保つことが出来ると考えられているが、最近では治療後の合併症で日常生活に支障をきたしている場合もある。

特に治療後の口渇については、患者の QOL を著しく低下させている場合も多く存在している。以前われわれは、CCRT による治療を受けた患者に治療後の合併症についてアンケート調査を行い報告している¹⁾。この結果では口渇が最も治療後の患者の QOL に影響を及ぼしていることが判明した。そこで今回われわれは、CCRT による治療を受けた患者の唾液腺機能を実際の唾液分泌量を測定することで検討を行ったので報告する。

研究 方 法

対象は、2004 年 4 月から 2010 年 3 月までの 6 年間に当科で CCRT を受けた頭頸部扁平上皮癌患者で、一次治療のみで Complete Response（以下 CR）となり、現在も再発のない 20 例と、放射線単独治療で CR となり、現在も再発のない 15 例とした。また照射量は、両側の耳下腺、顎下腺、舌下腺

へ照射された量とした。対象症例の照射量は CCRT を行った 20 例は 36 Gy、RT 単独治療を行った 15 例は 40 Gy であった。尚、検定は t 検定を用いて有意差の判定を行った。

唾液腺機能を検討するために、実際の唾液分泌量を測定した。唾液分泌量の測定は、シュガーレスガムを 10 分間咀嚼させ、その間の唾液量を測定し（ガムテスト）、10 ml/10 min 以下は唾液分泌機能の低下と判定した。

CCRT は、全例が S-1、Nedaplatin/放射線同時併用療法（以下 SN 療法、図 1）とした。SN 療法²⁾のレジメンは、S-1 (80 mg/m²) を 14 日間経口投与し、Nedaplatin (90 mg/m²) を 4 日目に点滴静注、放射線療法 (1.2 Gy × 2/day) を 3 週間行うことを 1 コースとし、1～2 週間休止の後、2 コース目を行っている。照射範囲に関しては、1 コース目が全頸部照射、2 コース目は頸部リンパ節転移がなければ範囲を縮小して照射している。現在 SN 療法の適応は、80 歳未満、クレアチニククリアランスは 60 ml/分以上とし、重篤な肝疾患、心疾患がないものとしている。さらに、75 歳以上は投与量を 70～80%として行っている。

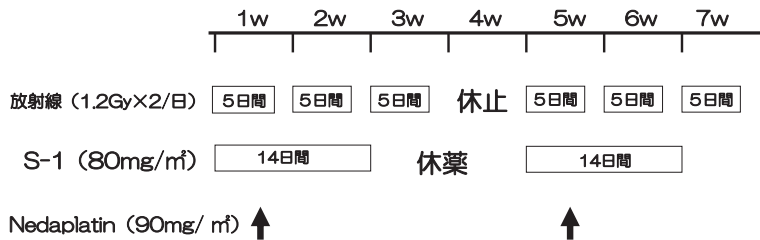


図1 S-1, Nedaplatin/放射線同時併用療法 (SN療法)

結 果

1. 年齢・性別

36 Gy 群では、45～77歳、平均63.2歳、中央値66.5歳、男性18例、女性2例であった。RT単独群では57～84歳、平均71.3歳、中央値73歳、男性12例、女性3例であった。年齢に関しては検定の結果、この2群に有意差は認められなかった。

2. 経過観察期間

36 Gy 群では、2～51か月、平均23.4か月、中央値23か月であった。RT単独群では、2～60か月、平均31か月、中央値36か月であった。検定の結果、この2群に有意差は認められなかった。

3. 原発部位

36 Gy 群では、上咽頭1例（5.0%）、中咽頭2例（10.0%）、下咽頭1例（5.0%）、喉頭14例（70.0%）、舌、口腔1例（5.0%）、唾液腺1例（5.0%）であった。RT単独群では、中咽頭3例（19.9%）、下咽頭4例（26.7%）、喉頭4例（26.7%）、舌、口腔4例（26.7%）であった。

4. TNM分類・病期分類

TNM分類では36 Gy群で、T2が18例（90.0%）、T3が2例（10.0%）であった。RT単独群では、T1が6例（40.0%）、T2が7例（46.7%）、T3が2例（13.3%）であった。36 Gy群では全例N0であった。RT単独群では、全例N0であった。またM1の症例は認められなかった。

病期分類では36 Gy群で、Stage IIが18例（90.0%）、Stage IIIが2例（10.0%）であった。RT単独群では、Stage Iが6例（40.0%）、Stage IIが7例（46.7%）、Stage IIIが2例（13.3%）であった。

5. 唾液分泌量（図2）

36 Gy 群では、3.4～30 ml、平均11.2 ml、中央

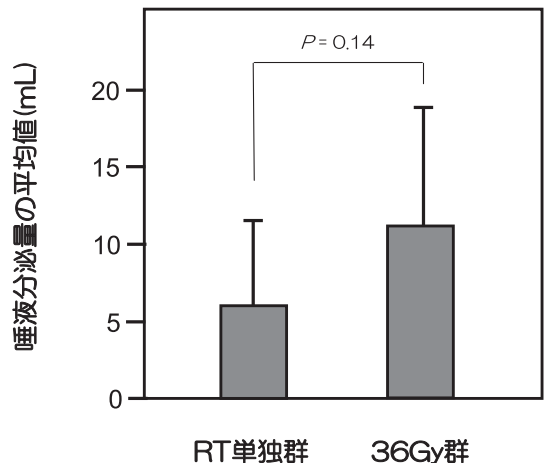


図2 治療後の唾液分泌量
エラーバー：±1 標準偏差

値8.7 mlであり、標準偏差は7.65、標準誤差は1.71であった。RT単独群では、0.2～19.5 ml、平均6.0 ml、中央値5.0 mlであり、標準偏差は5.36、標準誤差は1.38であった。検定の結果、36 Gy 群とRT単独群では有意差を認めなかった ($P = 0.14$)。

考 察

CCRTが広く行われるようになり、器官、機能、形態の温存の面が以前より改善されてきているのはよく知られている。しかし、治療後の救済手術や治療後の口渴、下顎骨壊死などの問題があり、必ずしも手術療法より患者のQOLが保たれているとはいえない面も存在する。放射線照射による唾液腺機能低下は、照射後急性反応として現れ、各唾液腺の唾液分泌量は4%/Gyずつ線量に比例して減少するといわれている。慢性的・不可逆的な障害を起こす線量は報告により40～60 Gyまでばらつきがあり、

小唾液腺は20Gy以上で慢性唾液腺分泌機能障害が起こるとする報告もある³⁾。以前われわれは、CCRTによる治療を受けた患者に治療後の合併症についてアンケート調査を行い報告している¹⁾。この結果では口渴が最も治療後の患者のQOLに影響を及ぼしていることが判明した。口渴に対して、治療中は対症療法として、含嗽、水をふくむなどの対応、治療後は含嗽、人工唾液、塩酸ピロカルピンなどの内服を使用しているが、効果について前者は一時的であり、後者は消化器症状、自律神経症状の副作用があり、継続使用があまりできていないのが現状である。しかし、塩酸ピロカルピンは1日3回の服用から1日2回に減量することで上記副作用が軽減され長期服用が可能となった。また、経時的変化で口渴を検討してみると、治療直後で「水を持っていないと日常生活が辛い」が57.1%と多いが、4～5年では18.2%と減少している。「なし」、「ほとんどなし」は1年未満の症例は14.2%であるが、4～5年では54.5%と増加しており、症状の改善が認められている。しかし、4年以上経過しても口渴の症状は残存しており、「水を持っていないと日常生活が辛い」と訴えている症例は18.2%も存在していると報告した¹⁾。

今回の検討では唾液腺への照射量が同量となっている症例群、つまり両側の耳下腺、顎下腺、舌下腺への照射量が同じ症例群を選択した。その結果SN療法を行った36Gy群、唾液腺への照射量が40GyのRT単独群の2群を選択し検討した。36Gy群の平均唾液量は11.2ml、RT単独群の平均唾液量は6.0mlと36Gy群の方が多かった。この結果により36Gy群とRT単独群でCCRTとRTのみの治療で唾液腺機能への障害に差が認められるかどうかを検討できるのではないかと考えられた。まずこの検討を行う前に唾液腺機能は年齢とともに低下し、唾液分泌量が減少していくことが知られているが、36Gy群の平均年齢は63.2歳、中央値66.5歳、RT単独群では平均71.3歳、中央値73歳で両群に若干の年齢差は生じていた。この年齢差と生理的な唾液分泌量の減少を考慮に入れ、36Gy群の平均年齢がRT群に近づいた場合、唾液分泌量が減少する可能性がある。この場合RT群との差は小さくなり統計的な差はさらになくすることが予想された。また放射線治療後の唾液腺機能の回復に関してはこの2群間の

経過観察期間が関係してくるが、この点に関しても有意差は認められなかった。そこでこの2群間の唾液分泌量を比較検討してみると36Gy群とRT単独群では治療後の唾液分泌量に有意差があるとはいえなかった($P = 0.14$)。このことは化学療法を追加し同時に治療を行っても、治療後の唾液腺機能障害の程度は統計学的に差がなかったことを示している。

今回の検討ではRT単独群と36Gy群の照射量に4Gyの差は生じているが、照射範囲、照射量を一定にして行ったため、この2群間での比較を行っている。これまでの報告³⁾では化学療法の唾液腺機能との関係は明らかではなく、またCCRTでは一般に正常組織に対する有害反応が早期に強く出現するが、放射線単独治療よりも唾液腺機能を悪化させるかどうかは今のところ不明であるとしている。

放射線治療は、頭頸部癌に対して機能・器官・形態の温存の面から重要な役割を果たしている。これまでは頸部リンパ節転移の問題などから唾液腺をよけて照射することが難しく、唾液腺の機能障害が高率に発生していた。これまでの報告⁴⁾で原発部位別の口腔乾燥症の発生頻度は上咽頭癌で100%、中咽頭癌で85.7%、口腔癌で63.7%、下咽頭癌で58.3%、喉頭癌で41.2%としている。これはそれぞれの原発部位により唾液腺への照射量が異なっていることが原因と考えられる。しかし近年、強度変調放射線治療(intensity modulated radiotherapy 以下IMRT)が臨床的に使用されるようになりこの問題が解決しつつある。IMRTを用いて唾液腺への照射量を減少させることで唾液腺機能が1年程度で回復しているとの報告もある⁵⁾。しかし、放射線治療計画の設定や、時間など負担が大幅に増加していくことが予想され、同時に医療スタッフが不足しているためIMRTが一般に普及するためには多くの問題が残っているとの報告がある⁵⁾。今後IMRTを用いてCCRTを行うことで唾液腺機能が温存され、治療後の患者のQOLが向上するのではないかと考えられた。

2群間で年齢、経過観察期間では有意差を認めなかった。唾液分泌量でも有意差を認めるとはいえなかった。今回の検討結果では、放射線療法に化学療法を追加し同時に治療を行っても、治療後の唾液腺機能障害の程度には差がでない可能性が示唆された。

文 献

- 1) 嶋根俊和, 江川峻哉, 森 智昭, ほか: 化学放射線同時併用療法後の患者調査. 頭頸部癌 36: 105-110, 2010.
- 2) 嶋根俊和, 森 智昭, 小野智裕, ほか: 当科における舌癌の治療. 頭頸部癌 35: 5-8, 2009.
- 3) 岩井 大: 唾液分泌機能低下. 耳鼻・頭頸外科 81: 677-682, 2009.
- 4) 中里秀史, 木田亮紀: 唾液分泌の異常 放射線障害による口腔内乾燥症 アンケート調査より. JOHNS 15: 1834-1839, 1999.
- 5) 古平 毅, 古谷和久, 立花弘之, ほか: TomoTherapy を用いた強度変調放射線治療の治療成績と展望. 頭頸部癌 35: 240-244, 2009.

SALIVARY GLAND FUNCTION AFTER CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY

Kenichiro IKEDA, Toshikazu SHIMANE, Aya UZUKI,

Akane SUGIMOTO, Tomoaki MORI, Rio AKIYAMA,

Hiroshi GOMIBUCHI, Sei KOBAYASHI and Takeyuki SANBE

Department of Otorhinolaryngology, Showa University, Fujigaoka Hospital

Abstract — Concurrent chemoradiotherapy for cancer of head and neck is becoming more and more prevalent. In fact, it is considered to better maintain QOL of patients than operative treatment in terms of preserving the functions, organs, and structures, but recently it seems that it does not maintain the QOL of patients better than operative treatment because its complications after therapy disturb daily life. We previously conducted a questionnaire survey that investigated the complications experienced by patients who received concurrent chemoradiotherapy, and reported that xerostomia was markedly reduced QOL in these patients. In this study, we divided patients who were exposed to radiation in both major salivary glands into two groups: 20 patients who received a 36 Gy dose of radiation (36 Gy group) and 15 patients who underwent radiation therapy alone at a dose of 40 Gy (RT group). The gum test was conducted with the following results (mean volume of saliva): 11.2 ml in the 36 Gy group, 6.0 ml in the RT group. There was no significant difference between the 36 Gy group and RT group. Our findings suggest that there is no significant difference in the extent of salivary gland dysfunction even after chemotherapy is carried out concurrently with radiotherapy.

Key words: Concurrent chemoradiotherapy, salivary gland function, head and neck cancer

〔受付：1月7日，受理：2月17日，2011〕